

⑨日本国特許庁

⑪特許出願公開

公開特許公報

昭52-139085

⑤Int. Cl.³
C 07 D 241/04 //
A 61 K 31/495

識別記号
AAH

⑥日本分類
16 E 462
30 G 133.4
30 H 111.5

庁内整理番号
7138-44
6617-44
5727-44

⑬公開 昭和52年(1977)11月19日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全5頁)

⑭2-アシルピペラジン誘導体およびその製造方法

⑯発明者 越中栄一

勝山市旭町2丁目6-3

同 小川信男

勝山市本町4丁目2-20

⑰特 願 昭51-53865

⑱出 願 昭51(1976)5月13日

⑲出 願 人 北陸製薬株式会社

⑳発 明 者 加藤日出男

勝山市立川町1丁目3-14

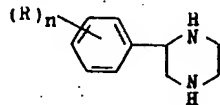
勝山市元町1丁目11-27

明 細 書

1. 発明の名称 2-アシルピペラジン誘導体およびその製造方法

2. 特許請求の範囲

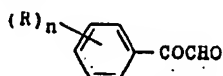
1. 一般式



(式中、nは1〜3を、Rはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、ベンジルオキシ基、水酸基又はRが2個でメチレンジオキシ基を形成する、からなる群より選ばれた基を要す。)

で示される2-アシルピペラジン誘導体

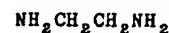
2. 一般式



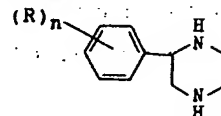
(式中、nは1〜3を、Rはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、

シアノ基、ベンジルオキシ基、水酸基又はRが2個でメチレンジオキシ基を形成する、からなる群より選ばれた基を要す。)

で示されるフェニルグリオキサール誘導体又はその水和物を式



で示されるエチレンジアミンの存在下還元し、又は所望により脱ベンジル化することを特徴とする一般式



(式中、nおよびRは前述と同意義を要す。)

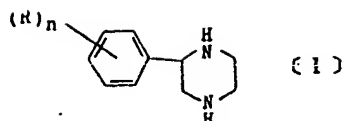
で示される2-アシルピペラジン誘導体の製造方法。

3. 還元剤として水素化ホウ素ナトリウム

(NaBH₄)を使用することを特徴とする特許請求の範囲第2項記載の製造方法

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式1



式中、 n は1〜3を、 R はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、ベンジルオキシ基、水酸基又は R が2個でメチレンジオキシ基を形成する、からなる群より選ばれた基を要す。

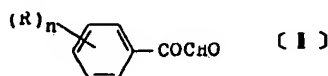
で示される2-アリルピペラジン誘導体およびその製造方法に関する。

2-フェニルピペラジンの製造方法については、ジャーナル オブ メディチナル ケミストリー (J. Med. Chem.) 9巻 / 8-5頁 (1966)、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティ (J. Am. Chem. Soc.) 69巻 854-5頁 (1947) に報告されているが、工程的に長い、操作が複雑である、反応収率が悪いという欠点を有していた。又、フェニル基に置換基を有する化合物については

- 3 -

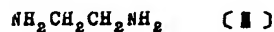
フェニル)ー、2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ー、2-(3-ヒドロキシフェニル)ー、2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ピペラジン等があげられる。

本発明の一般式Iで示される化合物は次の一般式I



(式中、 n および R は前述と同意義を要す。)

で示されるフェニルグリオキサール誘導体又はその水和物を式III



で示されるエチレンジアミンの存在下還元することにより製造される。又は必要に応じて脱ベンジル化することもできる。

更に詳しくは有機溶媒中、一般式Iで示される化合物と等モル又は過剰のエチレンジアミンとを混合させ次いで還元する。有機溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類

何ら記されていない。

そこで本発明者らは研究の結果、フェニルグリオキサールをエチレンジアミンの存在下還元する方法を見出し本発明を完成した。本発明は2-フェニルピペラジンのみならず特にフェニル基に置換基を有している化合物が容易に製造できる点で優れている。

本発明において一般式Iで示される化合物としては例えば、

2-(2-クロロフェニル)ー、2-(2-メトキシフェニル)ー、2-(3-ベンジルオキシフェニル)ー、2-(3-ニトロフェニル)ー、2-(4-シアノフェニル)ー、2-(4-フルオロフェニル)ー、2-(4-トリル)ー、2-(3, 4-ジメトキシフェニル)ー、2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ー、2-(3-プロモ-4-メトキシフェニル)ー、2-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)ー、2-(3, 5-ジベンジルオキシフェニル)ー、2-(2, 3, 4-トリメトキシ

- 4 -

フェニル)ー、2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ー、2-(3-ヒドロキシフェニル)ー、2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ピペラジン等があげられる。

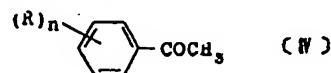
次いで還元剤、水素化ホウ素ナトリウム($NaBH_4$)を加えて還元する。

この際、温度は 0° 〜室温が好ましい。

この様に生成した2-アリルピペラジン誘導体のうちベンジルオキシ基を有する化合物は溶媒中例えばベンジウム-炭素($pd-C$)等の触媒のもとで水素添加を行うことにより脱ベンジル化してヒドロキシ基に導くことができる。

ここに特られた2-アリルピペラジン誘導体の2-アリル基は核磁気共鳴スペクトル(NMR)からエクアトリアル配位であることが確認された。

本発明の原料となつた一般式IIで示されるフェニルグリオキサール誘導体は次の一般式IV



で示されるアセトフェノン誘導体を二酸化セレ

ン (SeO_2) で酸化することにより容易に製造される。

本発明によつて製造される一般式 I で示される化合物は無機酸 (塩酸、硫酸、硝酸等) 又は有機酸 (シユウ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸等) の塩を用いて通常の方法により酸付加塩に導かれる。

本発明の一般式 I で示される化合物は鎮痛作用、中枢神経系作用、血管拡張作用、抗けいれん作用を有し医薬として、又これら作用を有する医薬の中間体として有用である。

以下本発明を実施例によつて説明する。

参考例 1

3-ベンジルオキシフェニルグリオキサール
二酸化セレン 9.4g のジオキサン 50ml および水 17ml 溶液に 3'-ベンジルオキシアセトフェノン / 4.5g を加え、4 時間攪拌還流する。沈殿を除去し、母液を減圧留去する。残渣をベンゼンに溶解し数回水洗する。ベンゼン層は脱水後、留去すると黄色液体のグリオキサールが

- 7 -

NMR (重クロロホルム中) τ : 8.25
(2H, 一重線, $\text{NH} \times 2$), 7.36 (/H,
二重線-二重線, $J = 1.25$; / 0 Hz,
 $\text{C}^3\text{-Hax}$), 7.3-6.8 (5H, 多重線, $\text{C}^3\text{-Heq}$, $\text{C}^5\text{-H}_2$, $\text{C}^6\text{-H}_2$), 6.3 (/H,
二重線-二重線, $J = 1.0$; 3.5 Hz, $\text{C}^2\text{-Hax}$), 4.97 (2H, 一重線, Ph-CH_2)
Mass $\frac{m}{e}$: 268 (M^+), 225,
134 (base), 91, 44

実施例 2

2-(3, 4'-メチレンジオキシフェニル)
ピペラジン

3', 4'-メチレンジオキシアセトフェノンを参考例 1 と同様二酸化セレンで酸化して得られるグリオキサール / H_2O 付加体 4.9g をメタノール 40ml に懸濁させ、攪拌下無水エチレンジアミン 1.8g を加える。室温 30 分間放置後、氷冷下水酸化ホウ素ナトリウム 1.43g を少量ずつ加える。加後一夜攪拌する。溶媒を留去した残渣に水を加えて溶かし、クロロホルム

定量的に得られる。

実施例 1

2-(3-ベンジルオキシフェニル)ピペラジン

上記グリオキサールをメタノール 80ml およびベンゼン 30ml に溶解し、攪拌下無水エチレンジアミン 5.25g を加える。室温 30 分間攪拌後、氷冷下水酸化ホウ素ナトリウム 4.2g を少量ずつ加える。加後、室温にて 1.5 時間攪拌する。溶媒を留去した残渣に水を加えて溶かし、クロロホルム抽出する。クロロホルム層は水洗、脱水する。

溶媒を留去した残渣をエタノールに溶解し、エーナル性塩酸で塩酸塩となし、水・エタノールから再結晶して融点 237-239° の目的物 / 2.7g を得る。

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$

理論値 C, 59.83; H, 4.50; N, 8.21

実験値 C, 59.59; H, 4.48; N, 8.03

遊離塩基 融点 52-54°

- 8 -

抽出する。クロロホルム層は水洗、脱水する。溶媒を留去した残渣を酢酸エチルから再結晶して、融点 26-28° の目的物 3.3g を得る。

元素分析値 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$

理論値 C, 64.06; H, 4.84; N, 13.58

実験値 C, 63.80; H, 4.88; N, 13.81

2塩酸塩 融点 268-270° (分解)

NMR (重クロロホルム中) τ : 8.25

(2H, 一重線, $\text{NH} \times 2$) 7.40 (/H,
二重線-二重線, $J = 1.25$, / 0 Hz, $\text{C}^3\text{-Hax}$), 7.3-6.8 (5H, 多重線, $\text{C}^3\text{-Heq}$, $\text{C}^5\text{-H}_2$, $\text{C}^6\text{-H}_2$), 6.37 (/H, 二重線-二重線, $J = 1.0$; 3.5 Hz, $\text{C}^2\text{-Hax}$),
4.1 (/H, 一重線, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 3.3-3.1 (3H, 多重線, Ar-H)

Mass $\frac{m}{e}$: 206 (M^+), 163 (base),

162, 44.

実施例 1 と同様の操作を行い次の化合物を得る。

- 9 -

- 737 -

- 10 -

- i) 2-(2-クロロフェニル)ピペラジン
×2塩酸塩：融点277-282°
- ii) 2-(3-メトキシフェニル)ピペラジン
融点74-75°
2塩酸塩：融点283-285° (分解)
- iii) 2-(3-ニトロフェニル)ピペラジン
融点81-83°
2塩酸塩：融点258-262° (分解)
- iv) 2-(4-トリル)ピペラジン
融点77°、2塩酸塩：融点300°以上
- v) 2-(4-フルオロフェニル)ピペラジン
融点110-112°
2塩酸塩：融点300°以上
- vi) 2-(4-シアノフェニル)ピペラジン
融点106-108°
2塩酸塩：融点274-277° (分解)
- vii) 2-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)ピペラジン
融点72-73°
2塩酸塩：融点267-270° (分解)

- 11 -

実施例3

2-(3-ヒドロキシフェニル)ピペラジン
・2塩酸塩
2-(3-ベンジルオキシフェニル)ピペラジン・2塩酸塩20gを水100mlに溶かし、5%パラジウム炭素500mgを触媒として加圧加温(50°)下で4時間水素添加する。触媒を除去した後、溶液を除去した残渣を水-エタノールから再結晶して融点260-264° (分解)の目的物4gを得る。
Mass % : 17.8 (H⁺), 13.5, 13.4, 44, 38, 36

実施例3と同様の操作により次の化合物を得る。

- xiii) 2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ピペラジン・2塩酸塩
融点264-266° (分解)

- viii) 2-(3,4-ジメトキシフェニル)ピペラジン
融点44-46°
2塩酸塩：融点266-268° (分解)

- ix) 2-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)ピペラジン
融点95-97°
2塩酸塩：融点259-261° (分解)

- x) 2-(3,5-ジベンジルオキシフェニル)ピペラジン
融点97-98°
2塩酸塩：融点232-234°

- xi) 2-(2,3,4-トリメトキシフェニル)ピペラジン
融点63°
2塩酸塩：融点255-258° (分解)

- xii) 2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピペラジン
融点93°
2塩酸塩：融点270-273° (分解)

- 12 -

手続補正書

昭和51年9月13日

特許庁長官 片山石郎 殿

1. 事件の表示 昭和51年 特許願第 53865号
2. 発明の名称 2-アリルピペラジン誘導体およびその製造方法

3. 補正する者

事件との関係 特許出願人

住 所 福井県勝山市立川町/丁目3-1/4

オクリクセイヤク
北 陸 製 薬 株 式 会 社氏 名 イ トウ ケン シ
代表取締役 伊 藤 健 二

4. 補正命令の日付

自 発

5. 補正により増加する発明の数

ナ シ

6. 補正の対象

明細書 発明の詳細な説明の欄



2. 補正の内容

明細書を次の通り補正する。

(1) 明細書第 2 頁 xii) の次に以下の文章を挿入する。

xiii) 2-(2-ベンジルオキシフェニル)ビベラジン

融点 $91.5 \sim 92.5^{\circ}$

2塩酸塩：融点 $232 \sim 234^{\circ}$

xiv) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)ビベラジン

融点 $125.5 \sim 127^{\circ}$

2塩酸塩：融点 $244 \sim 246^{\circ}$ (分解)

xv) 2-(2,4-ジベンジルオキシフェニル)ビベラジン

2塩酸塩：融点 $237 \sim 240^{\circ}$

xvi) 2-(3,4-ジベンジルオキシフェニル)ビベラジン

融点 $83 \sim 84.5^{\circ}$

2塩酸塩：融点 $224 \sim 246^{\circ}$

xvii) 2-(3,4,5-トリベンジルオキシフェニル)ビベラジン

融点 $91 \sim 93^{\circ}$

特開 昭52-139085 (5)

2塩酸塩：融点 $222 \sim 226^{\circ}$

(2) 明細書第 3 頁下 3 行目

xiii) を xviii) に訂正する。

(3) 明細書第 3 頁 上記(2)で訂正した xviii) の次に以下文章を挿入する。

xix) 2-(2-ヒドロキシフェニル)ビベラジン

2塩酸塩：融点 $232 \sim 234^{\circ}$ (分解)

xx) 2-(4-ヒドロキシフェニル)ビベラジン

2塩酸塩：融点 $258 \sim 260^{\circ}$ (分解)

xxi) 2-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ビベラジン

2塩酸塩：融点 $251 \sim 255^{\circ}$ (分解)

xxii) 2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)ビベラジン

2塩酸塩：融点 $251 \sim 254^{\circ}$ (分解)

xxiii) 2-(3,4,5-トリヒドロキシフェニル)ビベラジン

2塩酸塩：融点 $276 \sim 280^{\circ}$ (分解)